

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 :

A61K 31/155

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/30631

(43) Internationales  
Veröffentlichungsdatum:

2. Juni 2000 (02.06.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/09026

(22) Internationales Anmeldedatum:

23. November 1999  
(23.11.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 53 944.4

24. November 1998 (24.11.98) DE

(71)(72) Anmelder und Erfinder: BOURDICHON, Alain-Jacques  
[FR/DE]; Glockengießerwall 26, D-20095 Hamburg (DE).

(74) Anwälte: GERBAULET, Hannes usw.; Neuer Wall 10,  
D-20354 Hamburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: USE OF DIMINAZENE-DI-ACETURATE FOR TREATING MALARIA

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON DIMINAZEN-DI-ACETURAT ZUR BEHANDLUNG VON MALARIA

(57) Abstract

The aim of the invention is to provide a substance which is suitable for treating malaria. To this end, the invention proposes the use of diminazene-di-acetate and/or pentamidine.

(57) Zusammenfassung

Um einen Stoff bereitzustellen, der zur Behandlung der Malaria geeignet ist, wird vorgeschlagen, Diminazen-di-aceturat und/oder Pentamidin zu verwenden.

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Beschreibung

### **Verwendung von Diminazen-di-aceturat zur Behandlung von Malaria**

#### Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Diminazen-di-aceturat zur Behandlung von Malaria sowie ein pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Malaria und Trypanosomiasis, das Diminazen-di-aceturat und Procain oder ein Procain-Derivat enthält.

In Ländern mit tropischem Klima sind Infektionskrankheiten, die durch Protozoen hervorgerufen werden, weit verbreitet, wie z. B. Malaria und die sogenannte Schlafkrankheit (Trypanosomiasis). Von der Malaria sind je nach Erreger verschiedene Formen bekannt, die teilweise nach kurzer Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tode führen. Die Behandlung bei den Krankheiten wird chemotherapeutisch durchgeführt.

#### Stand der Technik

Gegen die Trypanomiasis sind Chemotherapeutika auf Diminazen-Basis bekannt, die in Pulverform erhältlich sind, so daß die Injektionslösung vor der Injektion noch gemischt werden muß, oder die bereits als wäßrige Lösung vorliegen, wobei mitunter Lösungsvermittler verwendet werden, um stabile Lösungen zu erhalten. Diminazen-di-aceturathaltige Präparate werden auch mit Procain oder Lidocain kombiniert, um Schmerzzustände bei der Injektion zu unterdrücken.

**BESTÄTIGUNGSKOPIE**

Zur Behandlung der Malaria werden verschiedene natürliche und synthetische Stoffe, wie Chinaalkaloide, Chloroquin u. dgl. verwendet.

Zunehmend problematisch sind Resistenzen der Erreger, insbesondere bei der Malaria, so daß ständig Bedarf an neuen wirksamen Medikamenten besteht.

### **Darstellung der Erfindung, Aufgabe, Lösung, Vorteile**

Es ist daher Aufgabe der Erfindung, ein Präparat zu schaffen, das zur Behandlung der Malaria verwendet werden kann.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale des Anspruchs 1 gelöst.

Dazu ist erfindungsgemäß vorgesehen, Diminazen-di-aceturat und/oder Pentamidin zur Behandlung der Malaria zu verwenden, wobei vorzugsweise Procain oder ein Procainderivat und/oder Lidocain oder ein Lidocainderivat in Kombination mit den vorgenannten Wirkstoffen verwendet werden, da durch die Kombination die Wirkung derart verstärkt wird, daß die Erreger sicher abgetötet werden.

Die Verwendung von Diminazen-di-aceturat und Pentamidin ist zur Behandlung der Trypanomiasis bereits bekannt, jedoch hat die erfindungsgemäße Verwendung zur Behandlung der Malaria zu nicht vorhersehbaren Erfolgen geführt. Zudem sind dem Stand der Technik keinerlei Hinweise zu entnehmen, diese Stoffe erfindungsgemäß zu verwenden. Es war zudem auch nicht zu erwarten, daß die erfindungsgemäße Verwendung den gewünschten Erfolg zeigt, da sich der Reproduktionszyklus der Malaria-Erreger, die als Sporozoiten, Schizonten, Merozoiten und Gameten vorliegen, sich von dem anderer Protozoen unterscheidet. Diminazen-di-aceturat ist vorteilhafterweise in einer Konzentration von nur 1  $\mu\text{M}$  bereits in Plasmodien-Kulturen wirksam.

Da bei Protozoeninfektionen stets die Gefahr von Sekundärinfektionen durch andere Erreger, wie Bakterien o. dgl. aufgrund der naturgemäß stark geschwächten Abwehrkräfte besteht, ist nach einer bevorzugten Ausführungsform ein erfindungsgemäßes pharmazeutisches Präparat zur Behandlung der Malaria und auch der Trypanomiasis vorgesehen, das Diminazen-di-aceturat und Procain oder ein Procainderivat und/oder Lidocain oder ein Lidocainderivat sowie einen antibiotischen Wirkstoff enthält. Neben Diminazen-di-aceturat oder auch statt dessen kann hier als Wirkstoff auch Pentamidin verwendet werden. Besonders vorteilhaft ist die Kombination von Diminazen-di-aceturat und Pentamidin, da diese teilweise ein unterschiedliches Wirkungsspektrum aufweisen und sich somit in ihrer Wirkung ergänzen, so daß nahezu alle Arten von Blutparasiten erfaßt werden. Zudem werden durch die Kombination vorteilhafterweise Resistenzen vermieden.

Als antibiotischer Wirkstoff wird vorzugsweise Penicillin oder ein Penicillin-Derivat verwendet. Vorteilhaft ist hier insbesondere die Verwendung in Form von Procain-Benzylpenicillinat, da dadurch die Wirkdauer des Penicillins verlängert wird. Auch der Einsatz von Tetracyclin ist erfindungsgemäß vorgesehen, wobei hier zusätzlich noch die Wirksamkeit gegenüber der Anaplosmosis gegeben ist.

Es können aber auch andere antibiotisch wirkende Stoffe, wie z. B. Nisin eingesetzt werden.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform enthält das Präparat weiterhin Phenazon, das als Analgetikum wirkt, wodurch Schmerz- und Fieberzustände, die durch die Injektion bzw. die Infektion bedingt sind und die bei Protozoeninfektionen wie Malaria und Trypanomiasis auftreten, gelindert werden.

Das Procain oder Lidocain, das anstelle von Procain oder gemeinsam mit diesem verwendet werden kann, und die entsprechenden Derivate dienen

dazu, das mit der Protozoeninfektion auftretende hohe Fieber abzusenken und die ggf. mit der Injektion verbundenen starken Schmerzen zu vermeiden, die zu tödlichen Schockzuständen führen können. Von wesentlich größerer Bedeutung, wie oben beschrieben, ist jedoch eine verstärkende Wirkung auf die bioziden Wirkstoffe aus der Gruppe der Amidine, d. h. Diminazen-di-aceturat und Pentamidin, da dadurch eine sichere Abtötung der Protozoen, insbesondere der Malaria-Erreger gewährleistet ist.

Als Fieber- und Schmerzmittel kann zusätzlich auch Acetylsalicylsäure oder ein Derivat verwendet werden.

Nach einer weiteren Ausführungsform beinhaltet das erfindungsgemäße Präparat Isometadium-Hydrochlorid aus der Gruppe der Phenathridine oder Nitronidazol als weiteren bioziden Wirkstoff, die zusätzlich oder alternativ zum Pentamidin und/oder Diminazen-di-aceturat im Präparat enthalten sein können.

Das erfindungsgemäße Präparat kann in verschiedenen Darreichungsformen vorliegen. So kann das Präparat in Tablettenform, als wäßrige Lösung zur Injektion, ggf. unter Verwendung von Lösungsvermittlern, als Suspension ebenfalls zur Injektion, auch als Suspension von Lipidvesikeln (Liposomen) oder in anderer geeigneter Weise vorliegen.

Das erfindungsgemäße Präparat, das im human- und veterinärmedizinischen Bereich einsetzbar ist, ist zumindest gegenüber folgenden Protozoen wirksam:

- Trypanosomes congolense, Tryp. vivax, Tryp. Brucei und T. Evansi
- Piroplasmose (Piroplasma motasi, Piroplasma caballi) Babesiose (Babesia bigemina, Babesia motasi, Babesia canis und andere Babesien)
- Theileria annulata

- Plasmodien (*Plasmodium vivax*, *Plasmodium malaria*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovalae*).

Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen werden in den Unteransprüchen gekennzeichnet.

Ansprüche

1. Verwendung von Diminazen-di-aceturat und/oder Pentamidin zur Behandlung von Malaria.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Diminazen-di-aceturat und/oder Pentamidin mit Procain oder einem Procainderivat und/oder Lidocain oder einem Lidocainderivat kombiniert verwendet wird.
3. Präparat zur Behandlung von Malaria und Trypanomiasis, das Diminazen-di-aceturat und Procain oder ein Procain-Derivat enthält, dadurch gekennzeichnet, daß das Präparat einen antibiotischen Wirkstoff enthält.
4. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der antibiotische Wirkstoff Penicillin oder ein Penicillin-Derivat ist.
5. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Präparat Procain-Benzylpenicillinat enthält.
6. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der antibiotische Wirkstoff ein Tetracyclin ist.
7. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der antibiotische Wirkstoff Nisin ist.
8. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß statt Procain oder eines Procain-Derivates Lidocain oder ein Lidocain-Derivat im Präparat enthalten ist.



9. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß neben Procain oder dem Procain-Derivat Lidocain oder ein Lidocain-Derivat im Präparat enthalten ist.
10. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 3 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß statt Diminazen-di-aceturat Pentamidin und/oder Nitronidazol und/oder Isometadium-Hydrochlorid im Präparat enthalten ist.
11. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 3 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß neben Diminazen-di-aceturat Pentamidin und/oder Nitronidazol und/oder Isometadium-Hydrochlorid im Präparat enthalten ist.
12. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 3 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Präparat in Tablettenform vorliegt.
13. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 3 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Präparat als wäßrige Lösung vorliegt, wobei ein Lösungsvermittler in der wäßrigen Lösung enthalten sein kann.
14. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsvermittler ein Celluloseether und ggf. Glycerin in der wäßrigen Lösung enthalten ist.
15. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 3 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Präparat in Form einer Suspension, auch in Form einer Suspension von Lipidvesikeln, die die Wirkstoffe einschließen, vorliegt.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/09026

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WALZER P. D., ET AL.: "Cationic antitrypanosomal and other antimicrobial agents in the therapy of experimental Pneumocystis-carinii pneumonia" ANTIMICROB AGENTS. CHEMOTHER., vol. 32, no. 6, 1988, pages 896-905, XP000885981</p> <p>*see abstract and page 903, left hand column, paragraph 2*</p>	1-16

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte. Jonal Application No

PCT/EP 99/09026

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0366066 A	02-05-1990	US 4963589 A	16-10-1990
		US 4933347 A	12-06-1990
		US 5202320 A	13-04-1993
		AT 119147 T	15-03-1995
		AU 626033 B	23-07-1992
		AU 4366789 A	03-05-1990
		BR 8905441 A	23-10-1990
		CA 2001359 A,C	25-04-1990
		CH 679857 A	30-04-1992
		DE 68921413 D	06-04-1995
		DE 68921413 T	29-06-1995
		DK 526689 A	26-04-1990
		IL 92101 A	27-11-1995
		JP 2243666 A	27-09-1990
		JP 2887397 B	26-04-1999
		KR 164429 B	15-01-1999
		NO 894222 A	26-04-1990
		CN 1042902 A,B	13-06-1990
		MX 18106 A	31-01-1994
		US 5206236 A	27-04-1993

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/09026

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K31/155

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 366 066 A (TIDWELL RICHARD R ;GERATZ J DIETER (US); OHMENG KWASI A (US); HAL) 2. Mai 1990 (1990-05-02) *siehe Seite 5, letzter Absatz mit Seite 6, Absatz 1, Seite 19, letzter Absatz ("test results")*	1,2 3-16
A		
X	HEISCHKEIL R.: "Wirksamkeit der Trypanozide Berenil und Pentamidin bei der Nagetiermalaria (Plasmodium vinckei)" ZEITSCHRIFT FÜR TROPENMEDIZIN UND PARASITOLOGIE, Bd. 22, Nr. 3, September 1971 (1971-09), Seiten 243-249, XP000885855 *siehe Seite 243, 2ter Absatz und letzter Absatz mit Seite 244, Absatz 1, ebenso Seite 247, Absatz 1*	1-16
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertätiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertätiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

14. April 2000

Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts

09/05/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Stoltner, A

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/09026

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>WALZER P. D., ET AL.: "Cationic antitrypanosomal and other antimicrobial agents in the therapy of experimental Pneumocystis-carinii pneumonia"</p> <p>ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER., Bd. 32, Nr. 6, 1988, Seiten 896-905, XP000885981</p> <p>*siehe Zusammenfassung und Seite 903, Spalte links, Absatz 2*</p> <p>-----</p>	1-16

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/09026

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0366066 A	02-05-1990	US 4963589 A	16-10-1990
		US 4933347 A	12-06-1990
		US 5202320 A	13-04-1993
		AT 119147 T	15-03-1995
		AU 626033 B	23-07-1992
		AU 4366789 A	03-05-1990
		BR 8905441 A	23-10-1990
		CA 2001359 A,C	25-04-1990
		CH 679857 A	30-04-1992
		DE 68921413 D	06-04-1995
		DE 68921413 T	29-06-1995
		DK 526689 A	26-04-1990
		IL 92101 A	27-11-1995
		JP 2243666 A	27-09-1990
		JP 2887397 B	26-04-1999
		KR 164429 B	15-01-1999
		NO 894222 A	26-04-1990
		CN 1042902 A,B	13-06-1990
		MX 18106 A	31-01-1994
		US 5206236 A	27-04-1993